Типовая реакция периферического звена эритрона при патологических процессах*

Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В.

Typical reaction of peripheral link of erythron in the pathological processes

Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Kolosova M.V., Novitsky V.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В.

Проведено комплексное исследование структурно-метаболических свойств и функционального статуса эритроцитов периферической крови у больных с психическими расстройствами и соматической патологией. Выявлено, что при шизофрении, экзогенной умственной отсталости, невротических расстройствах, болезни Альцгеймера, злокачественных новообразованиях различной локализации, хронических неспецифических заболеваниях, острой пневмонии, атеросклеротическом поражении артерий конечностей, термической травме имеются выраженные нарушения белкового и липидного состава мембраны эритроцитов, изменение микровязкостных свойств липидной фазы и нарушение катионтранспортирующих систем мембраны, дезорганизация поверхностной архитектоники и ультраструктуры красных кровяных клеток, их деформационных и агрегационных свойств. Обнаружение неспецифического характера структурно-функциональных нарушений эритроцитов при патологических процессах и состояниях позволяет предположить наличие типовой реакции периферического звена эритрона.

Ключевые слова: эритроцит, мембрана, психические расстройства, соматические заболевания.

A complex research of the structural-metabolic features and the functional status of erythrocytes in peripheric blood of people with mental disorder and somatic pathology was carried out. It was revealed that when having schizophrenia, exogenous mental deficiency, neurotic disorder, Alzheimer's disease, malignant neoplasm of different localization, chronicle nonspecific diseases, acute pneumonia, atherosclerotic affection of limbs' arteries, heat injury there are evident abnormalities of albuminous and lipid composition of membrane of erythrocytes, change of microviscous features of lipid phase and disorder of cationtransporting membrane system, disorganization of superficial architectonics and ultrastructure of red blood cells, their deformation and aggregative features. The discovery of nonspecific character of structural-functional disorders of erythrocytes in the pathological processes and conditions allows to suggest that there is typical reaction of peripheric link of erythrone.

Key words: erythrocyte, membrane, mental disorders, somatic diseases.

УДК 616.15-005

Решение актуального вопроса общей патологии — развитие типовых патологических процессов, не имеющих специфической этиологической характеристики и осуществляющихся при болезнях разного генеза, — позволяет приблизиться к созданию обобщающих положений о закономерностях развития патологии [1]. Однако в науке традиционно прослеживается желание исследователей выявить специфические изменения клеточных структур при той или иной патологии, по-

лучить данные, свидетельствующие в пользу включения специфических механизмов возникновения и развития заболеваний, а известные типовые патологические процессы, не имеющие специфической нозологической и этиологической характеристики, сводятся лишь к общеизвестным из них (гипоксия, нарушение микроциркуляции, воспаление и др.) [2, 3]. Вместе с тем получение интегративных представлений о базисных механизмах развития патологических процессов позволяет по-новому

звоняет по-новому взглянуть на методологию их

коррекции.

* Доклад на Президиуме Сибирского отделения Российской АМН (г. Томск, 16 мая 2001 г.).

Целесообразность поиска типовых патологических процессов, определенные комбинации которых составляют патогенетические звенья как психических расстройств, так и соматической патологии, явилась основанием к проведению цикла научно-исследовательских работ в Сибирском государственном медицинском университете при участии ряда лабораторий и отделов НИИ фармакологии, НИИ онкологии и НИИ психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. Внимание было сосредоточено на изучении структурно-метаболического и функционального статусов эритроцитов, являющихся своего рода «клеточным дозиметром» действия факкультативных и облигатных экзо- и эндогенных факторов, у больных с психическими и соматическими заболеваниями. При этом исходили из позиции, что красные кровяные клетки, помимо осуществления присущей им специфической газотранспортирующей функции, принимают участие в обеспечении стабильности и регуляции кислотно-основного состояния и водно-солевого обмена, определяют микрореологические свойства крови и т.д., участвуя тем самым в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма.

На первом этапе исследования внимание было сосредоточено сугубо на феноменологическом описании физико-химических особенностей мембраны эритроцитов. Поскольку мембрана эритроцитов представляет собой композитную структуру, основой которой являются белковые и липидные молекулы, проводилось изучение фосфолипидного и жирнокислотного составов, липид-липидных и липид-белковых взаимодействий, микровязкости липидного компонента мембраны, ее белкового спектра. Особое внимание уделялось оценке состояния катионтранспортирующих систем мембраны красных кровяных клеток (определение активности Na^+ , K^+ -АТФазы, измерение скорости Na^+ , H^+ -обмена, изучение параметров Ca^{2+} -индуцированного гиперполяризационного ответа). Наряду с исследованием особенностей поверхностной архитектоники и ультраструктуры

эритроцитов проводилось изучение их функциональных свойств путем оценки деформационной и агрегационной способности клеток. Используемый методологический подход позволил получить достаточно целостное представление о состоянии структурно-функциональных свойств эритроцитов.

В программу исследования были включены больные, страдающие шизофренией, умственной отсталостью, невротическими расстройствами, болезнью Альцгеймера [4 — 8], злокачественными новообразованиями различной локализации [9 — 12], инсулинзависимым сахарным диабетом [13 — 15], различными хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями [12], острой пневмонией [15], атеросклеротическим поражением артерий конечностей [16, 17], а также пациенты с термическими ожогами кожи [18 — 20].

В ходе проведенной комплексной оценки структурно-метаболических и функциональных характеристик эритроцитов периферической крови у психически больных было установлено, что разные по этиологии и патогенезу психические расстройства (шизофрения, умственная отсталость, невротические расстройства, болезнь Альцгеймера) сопровождаются выраженными нарушениями структурно-функциональной организации красных кровяных клеток [4 — 8, 21 — 23].

Так, у больных параноидной шизофренией, обследованных как в период обострения, так и при наступлении стойкой ремиссии заболевания, независимо от длительности и характера течения шизофренического процесса (непрерывно-прогредиентный или эпизодический тип течения) выявлялись нарушения качественного состава липидов мембраны эритроцитов (помимо увеличения уровня холестерина и лизофосфатидилхолина, снижения содержания фосфатидилэтаноламина, при эксацербации шизофрении определялось уменьшение доли фосфатидилхолина, а при ремиссии заболевания — снижение относительного содержания фракции фосфатидилино-

зитолов), отчетливые признаки структурной модификации липидной фазы мембраны красных кровяных клеток, затрагивающей как область жирнокислотных цепей фосфолипидов, так и поверхностные слои мембраны, увеличения микровязкости ее липидного бислоя в целом, в том числе и в области липид-белковых контактов.

Были выявлены дезорганизация полипептидного состава мембраны эритроцитов (снижение содержания основного структурного белка эритроцитарной мембраны спектрина при увеличении относительного количества белков полос 4.2 и 4.9), а также ингибирование активности катион-транспортирующего энзима Na^+, K^+ -АТФазы. Наряду с этим отмечались отчетливая дезорганизация поверхностной архитектоники (на фоне уменьшения доли двояковогнутых дискоцитов с гладкогомогенной клеточной поверхностью определялось возрастание числа дискоцитов с единичными и множественными выростами, с гребнем, клеток в виде «тутовой ягоды», «спущенного мяча», эритроцитов, принимающих куполообразную, сферическую форму) и ультраструктуры эритроцитов (локальные и обширные дефекты плазмалеммы красных клеток крови в виде ее разрыхлений, истончений, утолщений, отслоений от стромы, разрывов, фрагментаций, формирования макро- и микроэкзовезикул, а также эндозезикул), снижение деформационной и возрастание агрегационной способности красных кровяных клеток [5 — 8, 21, 23].

Практически аналогичный характер нарушений структурно-метаболического и функционального статусов эритроцитов периферической крови был обнаружен у пациентов с легкой и умеренной экзогенно обусловленной умственной отсталостью [5, 21]. Среди выявляемых изменений структурно-функциональной организации клеток красной крови у лиц, страдающих умственной отсталостью, обращали на себя внимание дестабилизация липидного (увеличение относительного содержания холестерина и лизофосфатидилхолина, снижение доли фосфатидилинозитолов) и белкового (снижение содержания спектрина, увеличение доли белков полос 4.2, 4.9 и 6) спектров мембраны эритроцитов, изменение структурного состояния эритроцитарной мембраны преимущественно в ее гидрофобном

ственно в ее гидрофобном компартменте, снижение активности Na^+, K^+ -АТФазы, нарушение поверхностного рельефа и ультраструктуры эритроцитов, снижение деформируемости и усиление агрегабельности красных кровяных клеток.

При обследовании пациентов с невротическими расстройствами лишь в ранние сроки с момента действия стрессогенных факторов (до 3 мес) были выявлены выраженные изменения структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитарной популяции: нарушение липидного спектра мембраны эритроцитов (накопление холестерина и лизофосфатидилхолина при одновременном снижении доли фосфатидилэтаноламина), увеличение микровязкости липидного бислоя мембраны, нарушение ее белкового состава (снижение содержания высокомолекулярных фракций α - и β -спектрина, увеличение доли низкомолекулярных фракций белков полос 4.2 и 4.9), угнетение активности катион-транспортирующего энзима Na^+, K^+ -АТФазы, возрастание количества переходных, предгемолитических и дегенеративно измененных форм клеток и эритроцитов с нарушениями ультраструктуры, возрастание ригидности и агрегационной способности красных клеток крови [5, 6, 21]. Исследование мембраны эритроцитов при болезни Альцгеймера также выявило отчетливое нарушение ее физико-химических свойств (увеличение содержания лизофосфолипидов, фосфатидилсерина, снижение уровня фосфатидилэтаноламина, усиление активности фосфолипазы A_2).

Приведенные выше результаты исследований являются, на наш взгляд, убедительным доказательством вовлечения в патологический процесс периферического звена эритрона при психических расстройствах. Обнаруженный при использованном методологическом подходе односторонний характер нарушений структурно-метаболических и функциональных свойств циркулирующей эритроцитарной популяции у пациентов с шизофренией, умственной отсталостью, невротическими расстройствами и болезнью Альцгеймера позволил рассматривать полученные результаты в контексте неспецифических изменений структурно-функционального статуса

эритроцитарного пула при психических расстройствах.

В нашем распоряжении имеется значительный материал результатов исследования больных, страдающих соматическими заболеваниями, также указывающий на неспецифические нарушения структурно-метаболических и функциональных свойств красных кровяных клеток при разных по этиологии и патогенезу патологических процессах и состояниях [9, 12 — 15, 26, 29, 30]. В частности, у больных со злокачественными опухолями различных локализаций (рак легкого, опухоли головы и шеи, рак желудка, толстой и прямой кишок) были выявлены выраженные нарушения белкового состава (снижение содержания высокомолекулярных полипептидов при одновременном увеличении доли низкомолекулярных белков) и липидного спектра (повышение относительного содержания холестериновой фракции и фракции лизофосфатидилхолина при одновременном снижении количества общих липидов и относительного содержания арахидоновой кислоты во фракциях фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина) мембраны эритроцитов; увеличение вязкости липидного бислоя мембраны; изменения параметров функционирования катион-транспортных систем (снижение амплитуды и скорости гиперполяризации, увеличение скорости восстановления мембранного потенциала, снижение скорости Na^+/H^+ -обмена); возрастание количества переходных, предгемолитических и дегенеративно измененных форм клеток и эритроцитов с нарушениями ультраструктуры; усиление способности зрелых клеток красной крови к обратимой агрегации [10 — 12, 24, 25, 27 — 29].

Однонаправленный характер обнаруженных в результате проведенного исследования нарушений структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов у больных с различными локализациями опухолей позволяет рассматривать их как неспецифические признаки вовлечения периферического звена эритрона в сложный комплекс изменений в организме, сопутствующих развитию опухолевого процесса. В то же время нельзя не отметить, что, несмотря на однонаправленный характер изменений структурно-метаболического статуса и функциональ-

ных свойств эритроцитов, у всех обследованных онкологических больных степень выраженности выявленных различий по ряду изученных показателей закономерно зависела от локализации опухоли [9, 12, 26].

Примечательно, что однонаправленные нарушения структурно-метаболических и функциональных свойств красных кровяных клеток были установлены в нашей лаборатории при обследовании детей, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Были выявлены количественные и качественные изменения липидного спектра мембраны (повышение содержания насыщенных жирных кислот при снижении уровня ненасыщенных компонентов во фракциях фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин); повышение микровязкости глубоких и модификация наружных слоев мембраны, нарушение белок-липидных взаимодействий; снижение активности Ca^{2+} -АТФазы; уменьшение содержания спектрина при увеличении доли белков полос 7, 8 и количества агрегированного материала в мембране; дезорганизация поверхностной архитектоники и ультраструктуры эритроцитов, усиление их агрегательности [13 — 15, 30]. При этом степень выраженности указанных нарушений структурно-функционального статуса красных кровяных клеток зависела от уровня метаболической компенсации инсулинзависимого сахарного диабета, длительности течения патологического процесса, а также наличия сосудистых осложнений [15].

Отчетливые признаки структурно-метаболической и функциональной дестабилизации циркулирующей эритроцитарной популяции были выявлены при острой пневмонии [15], хроническом бронхите, хронических воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, язвенной болезни желудка, хроническом колите [12, 26], атеросклеротическом поражении артерий конечностей [16, 17], а также ожоговой травме различной степени тяжести [18 — 20].

Как видно, выявляемый при аналогичном методологическом подходе характер нарушений структурно-метаболических свойств и функциональных особенностей эритроцитов у больных при соматических заболеваниях сопоставим с таковым у пациентов, страдающих психическими

расстройствами, и не является специфическим в рамках рассматриваемых патологий.

Интерпретируя указанные изменения, прежде всего исходили из позиции, что биохимический уровень, как наименее специфичный, является базисно-функциональным, а также обладает широким диапазоном изменчивости во времени. В связи с этим вполне логичным оказался поиск общих типовых механизмов дезорганизации структурно-метаболических и функциональных свойств мембраны эритроцитов при патологических процессах и состояниях разного генеза. К числу таковых относится интенсификация процессов перекисного окисления липидов. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования особенностей свободнорадикального окисления липидов в красных кровяных клетках у пациентов, страдающих психическими расстройствами, указывающие на отчетливое накопление в мембране эритроцитов продуктов ПОЛ, а также угнетение активности антиоксидантного фермента каталазы [5, 22]. В свою очередь, процесс липопероксидации, которому можно

приписать функцию контролирующего самообновления мембран, выполняет роль регулятора ионной проницаемости, «жесткости» мембран, липид-липидных и липид-белковых взаимодействий.

Коль скоро речь идет о неспецифических изменениях структурно-метаболических характеристик периферического звена эритрона при психических расстройствах и соматической патологии, нам представлялось целесообразным затронуть вопрос об особенностях и общих закономерностях трансформации эритроцитарной популяции при разных по патогенезу патологических процессах и состояниях. Как показали результаты электронно-микроскопического исследования, течение различных по патогенетической сути патологических процессов сопровождается выраженной дезорганизацией поверхностной архитектуры зрелых клеток красной крови, что позволяет предположить универсальность нарастания полиморфизма периферического звена эритрона при различной по патогенезу патологии (рис. 1) [6, 7, 16, 19, 23, 24, 30].

Рис. 1. Полиморфизм эритроцитов периферической крови у больных шизофренией (а), умственной отсталостью (б), невротическим расстройством (в), с обширными глубокими термическими ожогами (г), с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (д) и раком желудка III ст. (е) носит однотипный характер. Среди двояковогнутых дискоцитов видны эллипсоидные эритроциты, дискоциты с гребнем, одним и множественными выростами, клетки в виде тутовой ягоды, куполообразные и сферические эритроциты, клетки в виде спущенного мяча, а также дегенеративно измененные эритроциты. По данным сканирующей электронной микроскопии, а — ув. 1800; б, в, д — ув. 2000; г — ув. 2400; е — 1500

Более того, механизмы трансформации красных кровяных клеток как при психических расстройствах, так и при соматической патологии оказались связаны с изменением структурных особенностей липидного бислоя, а также обусловлены модуляцией ион-транспортующих мембранных систем [5, 12, 15], что еще более убеждает в правомерности предположения о предуготованной эволюционно обусловленной типовой реакции эритроцитарного клона при патологических воздействиях.

Таким образом, выявленный при соматических заболеваниях и психических расстройствах неспецифический характер структурно-функциональной дезорганизации эритроцитарной популяции является фактическим доказательством существования типового патологического процесса, реализуемого на уровне периферического звена эритрона и не имеющего специфической нозологической и этиологической характеристик. Вероятно, обнаруженные однонаправленные изменения мембраны красных кровяных клеток при психических расстройствах и соматической патологии правильнее рассматривать с позиции биологической целесообразности эволюционно закрепленной универсальности реагирования циркулирующего эритроцитарного пула на развитие патологических процессов и состояний. Получение подобных обобщающих положений о базисных механизмах и общих закономерностях реагирования периферического звена эритрона, являющегося высокочувствительной тест-системой внутрен-

ней среды организма, при патологии вообще не только сулит успех для понимания общебиологических законов развития патологических процессов, но и позволяет по-новому взглянуть на методологию их коррекции.

Литература

1. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с.
2. Адо А.Д., Новицкий В.В. Патологическая физиология. Томск: Изд-во ТГУ, 1994. 466 с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
4. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Прокопьева В.Д. и др. Структурные особенности мембран эритроцитов у больных шизофренией // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2001. Приложение 1. С. 38—41.
5. Рязанцева Н.В. Патофизиология эритроцитов при психических расстройствах: Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2001. 380 с.
6. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Семин И.Р. Поверхностная архитектура эритроцитов периферической крови у психически больных // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2000. < 10. С. 429—432.
7. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Плотников М.Б. и др. Морфофункциональный статус эритроцитарной популяции при шизофрении // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2000. Приложение < 1. С. 95—97.
8. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Тухватулин Р.Т., Новикова Л.К. Обратимая агрегация эритроцитов у больных шизофренией // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. < 3. С. 40—41.
9. Степовая Е.А. Структурно-функциональная характеристика периферического звена эритрона у больных раком легкого до и в процессе полихимиотерапии: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1991. 255 с.

10. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Баженова Н.Г. и др. Липидный спектр мембран эритроцитов у онкологических больных // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1998. < 8. С. 204–206.
11. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Батухтин А.В. Характеристика состояния мембран эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями по данным флуоресцентного зондирования // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1999. < 8. С. 226–229.
12. Степовая Е.А. Механизмы нарушений структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями: Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1999. 499 с.
13. Колосова М.В., Новицкий В.В., Кравец Е.Б. и др. Обратимая агрегация эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. < 8. С. 12–14.
14. Новицкий В.В., Колосова М.В., Кравец Е.Б. и др. Структурно-метаболический статус и функциональные особенности эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1999. < 9. С. 347–350.
15. Колосова М.В. Общие закономерности и механизмы нарушений периферического звена эритрона при типовых патологических процессах в клинике детских болезней: Дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1999. 468 с.
16. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Соколович А.Г., Михаленко В.В. Морфологические особенности эритроцитов периферической крови у больных с распространенным атеросклерозом // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. < 11. С. 19–21.
17. Новицкий В.В., Соколович А.Г., Рязанцева Н.В. Роль изменений эритроцитов при хронических окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей // Клиническая медицина. 2000. < 6. С. 36–39.
18. Рязанцева Н.В. Структурно-метаболический статус эритроцитов и механизмы нарушения периферического звена эритрона при ожоговой травме: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1997. 188 с.
19. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Михаленко А.Н. и др. Поверхностная архитектура и внутриклеточная ультраструктура эритроцитов при ожоговой болезни // Бюл. Сибирского отделения РАМН. 2000. < 1. С. 79–83.
20. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Рязанцев В.П. Характеристика периферического звена эритрона у
- теристика периферического звена эритрона у больных с ограниченными поверхностными термическими ожогами // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. < 6. С. 23–34.
21. Рязанцева Н.В. Структурные нарушения в мембранах эритроцитов при психических расстройствах // Нейрофизиология. 2000. < 3. С. 259–261.
22. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Семин И.Р. и др. Особенности перекисного окисления липидов при шизофреническом процессе // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2000. < 2. С. 10–13.
23. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Антоненко Н.М. и др. Особенности поверхностного рельефа эритроцитов периферической крови у больных шизофренией (по данным сканирующей электронной микроскопии) // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. < 4. С. 43–46.
24. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Поверхностная архитектура и ультраструктура эритроцитов периферической крови онкологических больных // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1999. < 6. С. 680–682.
25. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Функциональная характеристика эритроцитов периферической крови у онкологических больных // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. < 12. С. 34–36.
26. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск: STT, 2000. 288 с.
27. Степовая Е.А., Гольдберг В.Е., Новицкий В.В. Поверхностная архитектура эритроцитов периферической крови у больных раком легкого // Лабораторное дело. 1991. < 6. С. 29–31.
28. Степовая Е.А., Часовских Н.Ю., Новицкий В.В. и др. Обратимая агрегация эритроцитов у онкологических больных // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. < 6. С. 21–22.
29. Новицкий В.В., Корешкова К.Г., Степовая Е.А. и др. Белковый спектр мембран эритроцитов у больных раком легкого и с опухолями головы и шеи // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 127. Приложение < 1. С. 18–20.
30. Колосова М.В., Новицкий В.В., Кравец Е.Б. и др. Особенности поверхностной архитектуры и ультраструктуры эритроцитов периферической крови у детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. < 9. С. 16–18.

Поступила в редакцию 1.08.2001 г.